

学位授与番号	甲第 1850 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	原島 愛
学位論文題目	Identification of mouse orthologue of endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products: structure, function and expression (マウス内在性分泌型 RAGE の同定: 構造, 機能, 発現)
論文審査委員	主 査 教 授 小川 智 副 査 教 授 多久和 陽 東田 陽博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) は、当初 AGE と呼ばれる糖化タンパクの受容体として発見された。RAGE は 1 回膜貫通型の 1 型受容体で、イムノグロブリンスーパーファミリーに属し、現在では、RAGE は multi-ligand レセプターとして知られ、さまざまな病態との関連性が報告されている。最近、従来からの膜型 RAGE 以外にオルタナティブスプライシングによって生じるヒト可溶型 RAGE の存在を明らかにし、endogenous secretory RAGE (esRAGE) と名付け報告した。esRAGE は、リガンドを捕捉し膜型の RAGE との結合を阻害するデコイレセプターとして糖尿病血管合併症の発症進展に抑制的に働く可能性があると考えられている。免疫染色で、esRAGE の発現はヒトのさまざまな組織において確認されている。しかし、esRAGE の存在はヒトでしか確認されていない。私は、生理学的または病理学的な esRAGE の機能を解明するために、動物での esRAGE の存在を明らかにすることは重要だと考え、マウスを用いた解析を行った。マウス大脳のポリソーム由来 poly(A)⁺RNA を用いて RT-PCR を行った。シングルバンドを検出し、シーケンスによってこれをマウス esRAGE と同定した。COS7 細胞にこのマウス esRAGE cDNA を強制発現させると、RAGE 抗体とマウス esRAGE 特異抗体によって認識される 48 kDa のマウス esRAGE が検出された。よって、分離してきた esRAGE cDNA は実際に翻訳される遺伝子であることが分かった。表面プラスモン共鳴法 (BIAcore) で esRAGE と AGE との結合性を示した。次に、RAGE 過剰発現安定細胞株を用いた AGE による NFκB 活性化アッセイで、マウス esRAGE は RAGE 特異的な細胞内シグナルを抑制することが証明された。次に RAGE ノックアウトマウスとその対照の野生型マウスを用いてマウス esRAGE の発現を確認した。RAGE ノックアウトマウスでは、マウス esRAGE タンパク、esRAGE mRNA の存在は確認されなかった。免疫組織染色では、野生型マウスのニューロン、気管支上皮細胞、腎臓の尿細管上皮、小腸粘膜上皮に陽性像が見られた。糖尿病を発症した野生型マウスでは特に esRAGE タンパクの発現が腎臓の尿細管上皮で増加していた。今回はじめて、マウスにおいて esRAGE の存在が明らかにされた。今後、RAGE が関わる様々な病態モデルマウスや正常マウスにおける esRAGE の機能的役割が解明されることが期待される。

以上、本研究は血管生物医学の発展に寄与し、学位を授与するに値する優れた研究と評価された。